

New (-) enantiomer of tenatoprazole used as proton pump inhibitor in treating digestive disorders

Publication number: FR2848555

Publication date: 2004-06-18

Inventor: SCHUTZE FRANCOIS; CHARBIT SUZY; FICHEUX HERVE; HOMERIN MICHEL; TACCOEN ALAIN; COHEN AVRAHAM

Applicant: NEGMA GILD (FR)

Classification:

- international: **A61P1/00; C07D471/04; A61P1/00; C07D471/00;**
(IPC1-7): C07D471/04; A61K31/4439; A61P1/00

- European: C07D471/04

Application number: FR20020015949 20021216

Priority number(s): FR20020015949 20021216

Also published as:



WO2004060891 (A1)
EP1572692 (A1)
US7034038 (B2)
US2006194832 (A1)
US2005119298 (A1)
RU2005122465 (A)
MXPA05006419 (A)
EP1572692 (A0)
CN1726214 (A)
CA2509899 (A1)
AU2003300627 (A1)

less <<

Report a data error here

Abstract of **FR2848555**

(-)-Tenatoprazole (I) and its salts, are new. An Independent claim is also included for the preparation of (I).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication : 2 848 555

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : 02 15949

⑤① Int Cl⁷ : C 07 D 471/04, A 61 K 31/4439, A 61 P 1/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 16.12.02.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.06.04 Bulletin 04/25.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : NEGMA GILD — FR.

⑦② Inventeur(s) : SCHUTZE FRANCOIS, CHARBIT
SUZY, FICHEUX HERVE, HOMERIN MICHEL, TAC-
COEN ALAIN et COHEN AVRAHAM.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET SUEUR ET L'HEL-
GOUALCH.

⑤④ ENANTIOMERE(-)DU TENATOPRAZOLE ET SON APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

⑤⑦ L'invention concerne l'énantiomère (-) du ténatopra-
zole.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole, ou (-)-5-méthoxy-2-
[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imida-
zo[4,5-b]pyridine, possède des propriétés pharmacocinéti-
ques améliorées permettant une posologie d'une seule
prise de médicament par jour dans les indications pertinen-
tes.

Application au traitement de pathologies digestives.

FR 2 848 555 - A1



La présente invention concerne le ténatoprazole, et plus particulièrement un énantiomère du ténatoprazole, un procédé pour sa préparation, ainsi que son utilisation en thérapeutique humaine ou vétérinaire.

5 Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, c'est-à-dire des médicaments qui inhibent la
10 sécrétion d'acide gastrique et sont utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Il peut également être utilisé dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies, en raison de sa demi-vie d'élimination relativement longue, comme indiqué dans
15 la demande de brevet français FR 02.13113.

Le premier dérivé connu de la série des inhibiteurs de la pompe à protons est l'oméprazole, décrit dans le brevet EP 001.529, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme
20 anti-ulcéreux en thérapeutique humaine.

Outre l'oméprazole, d'autres inhibiteurs de la pompe à protons sont bien connus et on peut citer notamment le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structurelle, et se rattachent au groupe des
25 pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles. Ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc généralement présents sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

Comme l'oméprazole et les autres sulfoxydes à structure
30 analogue, le ténatoprazole comporte une structure asymétrique et peut donc se présenter sous la forme du mélange racémique ou de ses énantiomères. Ainsi, il peut exister sous la forme de ses deux énantiomères ayant les configurations R et S, ou (+) ou (-), respectivement.

Des travaux récents ont montré que, contrairement à tous les autres inhibiteurs de la pompe à protons tels que, par exemple, l'oméprazole ou le lansoprazole, et de manière inattendue, le ténatoprazole possède une durée d'action
5 nettement prolongée, résultant d'une demi-vie plasmatique environ 7 fois supérieure. Ainsi, les données médicales recueillies montrent que le ténatoprazole apporte un niveau de soulagement des symptômes et de cicatrisation des lésions
10 gastriques supérieur à celui des autres médicaments appartenant à la même classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet alors son utilisation efficace dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies, comme indiqué ci-dessus.

15 Les études effectuées par la demanderesse ont permis de montrer que chacun des deux énantiomères contribue de manière différente aux propriétés du ténatoprazole et que les deux énantiomères (+) et (-) ont des propriétés pharmacocinétiques significativement différentes. Ainsi, il est possible de
20 préparer des médicaments à action spécifique en isolant les énantiomères, et ces énantiomères ont eux-mêmes un profil pharmacocinétique différent de celui du mélange racémique connu. Il devient ainsi possible d'utiliser plus efficacement chacun de ces énantiomères dans des indications précises pour
25 le traitement de pathologies parfaitement identifiées.

La présente invention a donc pour objet l'énantiomère de configuration (-) du ténatoprazole, et son utilisation en thérapeutique humaine ou vétérinaire.

L'invention a également pour objet une composition
30 pharmaceutique comprenant l'énantiomère (-) du ténatoprazole associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation de l'énantiomère (-) du ténatoprazole dans la fabrication d'un
35 médicament pour le traitement de pathologies digestives où une

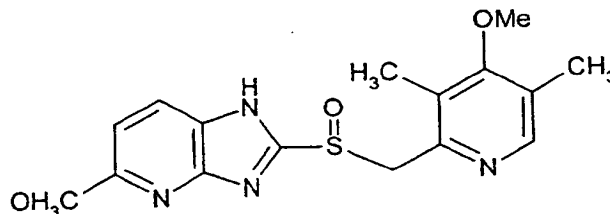
inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée pour le traitement des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi
5 que pour le traitement de ces maladies chez des patients polymédicamentés.

L'invention a encore pour objet l'utilisation de l'énantiomère (-) du ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament ayant des propriétés pharmacocinétiques améliorées
10 permettant une posologie d'une seule prise de médicament par jour dans les indications pertinentes, comme indiqué ci-après, en particulier pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans le traitement des ulcères duodénaux, qui nécessitent deux prises, matin et soir, avec les autres inhibiteurs de pompe à
15 protons.

Enfin, l'invention a pour objet un procédé de préparation de l'énantiomère (-) du ténatoprazole.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole peut être utilisé sous forme de sel, notamment de sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, et par exemple sous forme de sel de sodium, de
20 potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium. Ces sels peuvent être obtenus à partir de l'énantiomère (-) du ténatoprazole préalablement isolé, par réaction de salification suivant une méthode usuelle de la technique, par
25 exemple par action de réactifs minéraux basiques comportant des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

Le ténatoprazole peut être représenté par la formule générale suivante :



30

L'énantiomère (-) conforme à la présente invention peut être obtenu sous forme optiquement pure simplement à partir du

mélange racémique, par toute méthode de séparation appropriée, et plus particulièrement par une méthode de chromatographie préparative sur colonne, par exemple par chromatographie chirale ou HPLC. Par "forme optiquement pure" on entend que l'énantiomère (-) est substantiellement exempt d'énantiomère (+) ou n'en comprend que des traces. Le cas échéant, une salification par une base est ensuite effectuée dans un solvant approprié, pour former un sel, en particulier un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux.

Le principe de la méthode de chromatographie chirale repose sur la différence d'affinité existant entre les énantiomères (+) et (-) et le sélecteur chiral de la phase stationnaire. Cette méthode permet de séparer les énantiomères avec un bon rendement.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole correspond à la (-)-5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, ou (-)-ténatoprazole. Cette forme peut être déterminée par les mesures de rotation optique suivant les techniques usuelles.

Par exemple on peut préparer une solution de l'énantiomère voulu à 0.25% (50 mg d'échantillon pour 20 ml de solvant) dissous dans le DMF ou dans l'acétonitrile et en utilisant un polarimètre de type couramment utilisé (Jobin Yvon). Ainsi, l'angle de rotation optique du (-)-ténatoprazole est lévogyre dans le diméthylformamide et dans l'acétonitrile, et son point de fusion est de 130°C (décomposition).

Le mélange racémique utilisé comme matière de départ peut être obtenu par les procédés connus, par exemple suivant le procédé décrit au brevet EP 254.588. Ainsi, il peut être préparé en traitant par un agent oxydant, tel qu'un acide perbenzoïque, le sulfure correspondant provenant de la condensation d'un thiol et d'une pyridine, de préférence en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium dans un solvant approprié, par exemple l'éthanol, à chaud.

La méthode de séparation des énantiomères à partir du racémique par chromatographie liquide haute performance (HPLC) permet d'isoler l'énantiomère (-) avec une excellente pureté (pureté chirale : min. 98,8 % d'aire).

5 De manière inattendue, les études effectuées sur l'énantiomère préparé comme indiqué ci-dessus ont mis en évidence des propriétés pharmacocinétiques fondamentalement différentes de celles des inhibiteurs de la pompe à protons classiques, et de celles du ténatoprazole racémique, 10 permettant d'envisager son utilisation dans des indications spécifiques.

Ainsi, le mélange racémique et l'isomère (-) du ténatoprazole se différencient significativement par leurs propriétés pharmacocinétiques, comme le montrent les études 15 décrites ci-après. Cette caractéristique est essentielle car elle permet de mettre à la disposition du praticien un médicament spécifiquement adapté au traitement efficace de pathologies déterminées.

Plus particulièrement, les propriétés pharmacocinétiques 20 différentes de l'isomère (-) sont apparues au cours d'une étude de pharmacocinétique chez le Caucasien aux doses de 10, 20, 40, 80 et 120 mg.

Devant la variabilité des paramètres pharmacocinétiques, notamment AUC_{0-inf} (aire sous la courbe) et $t_{1/2}$ (demi-vie 25 d'élimination), certains sujets ont été génotypés de manière à identifier le type de métaboliseur, lent ou rapide, auquel il appartient.

Parallèlement une étude pharmacocinétique chirale a été entreprise pour évaluer la prépondérance des caractéristiques 30 de pharmacocinétique de l'isomère (-), dans la pharmacocinétique du ténatoprazole racémique.

Le problème majeur dans le métabolisme des inhibiteurs de la pompe à protons, d'une manière générale, réside dans le fait qu'ils sont métabolisés en grande partie par le 35 cytochrome 2C19, qui est sous contrôle du chromosome 10 et ils

présentent ainsi un polymorphisme génétique, c'est-à-dire une activité variable en fonction du type de population de patients. Il en résulte des taux plasmatiques variables ainsi qu'une susceptibilité à d'éventuelles interactions médicamenteuses néfastes, selon les individus.

Il apparaît clairement que les sujets homozygotes possédant une mutation sur l'exon 5 conduisant au génotype CYP2C19*2/*2, présentent des caractéristiques pharmacocinétiques totalement différentes de la population standard. Ces sujets ont une activité métabolique très faible touchant le CYP2C19 responsable en partie du métabolisme du ténatoprazole. L'analyse du plasma après séparation chirale a montré que ces sujets avaient une augmentation très significative de l'isomère (+) par rapport à l'isomère (-). Ces sujets sont qualifiés de métaboliseurs lents.

A l'inverse, les sujets métaboliseurs rapides, caractérisés par le génotype CYP2C19*1/*1, possèdent une concentration plus élevée d'isomère (-) que d'isomère (+).

Ainsi, l'isomère (+) est métabolisé par une voie prépondérante, le CYP2C19, alors que l'isomère (-) est métabolisé par 2 voies, à savoir le CYP2C19 et le CYP3A4.

Ces observations conduisent à proposer l'isolement et l'administration d'un seul isomère, l'isomère (-) qui possède les avantages suivants:

- une diminution de la variabilité inter-sujet d'où une meilleure utilisation du produit avec un taux de réponse au traitement plus homogène chez l'ensemble des patients,

- une meilleure imprégnation du produit, car la vitesse d'élimination est plus lente et le temps de présence moyen dans l'organisme (MRT) est plus long,

- une diminution du nombre d'interactions médicamenteuses avec des médicaments potentiellement co-administrés. En effet, l'isomère (-) est métabolisé par deux voies, les cytochromes 2C19 et 3A4, ce qui permet de compenser un éventuel déficit ou blocage du cytochrome 2C19,

- une utilisation simple chez tous les types de patients qu'ils soient métaboliseurs lents ou rapides. En effet, l'isomère (-) chez le sujet métaboliseur lent sera métabolisé par le CYP3A4, ce qui permet d'obtenir des paramètres pharmacocinétiques uniformes quels que soient les patients, qu'ils soient métaboliseurs lents ou rapides.

Par ailleurs, l'isolement de l'énantiomère (-) a permis de déterminer un profil pharmacocinétique différent de celui du racémique, notamment une demi-vie plasmatique moyenne comprise entre 10 et 12 heures environ pour l'énantiomère (-) pour des doses de 20 mg à 80 mg. A l'inverse, le racémique possède une demi-vie plasmatique moyenne aux environs de 7 heures à la dose de 20 mg et de 9 heures à la dose de 80 mg.

Ces propriétés significativement différentes, qui s'ajoutent à des propriétés pharmacologiques retrouvées dans le mélange racémique, et bien connues dans la classe pharmacothérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, notamment l'activité inhibitrice des pompes H⁺-K⁺-ATPase sur la sécrétion gastrique, montrent que l'énantiomère (-) du ténatoprazole peut être avantageusement utilisé dans le traitement de pathologies digestives où il est nécessaire d'obtenir une inhibition de la sécrétion acide intense et prolongée, comme les syndromes de Barrett qui représentent des atteintes précancéreuses liées au reflux gastro-oesophagien pour lesquels le risque d'adénocarcinome oesophagien est directement proportionnel à la fréquence, à la sévérité et à la durée des épisodes de reflux gastro-oesophagien.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole convient aussi pour le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et autres syndromes d'hypersécrétion acide, et le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi que pour le traitement de ces maladies chez des patients polymédicamentés, en particulier chez les patients recevant des traitements

impliquant l'administration de plusieurs médicaments, et plus particulièrement les patients âgés, dans le but d'éviter les incidents liés à une interaction médicamenteuse.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole peut aussi être
5 utilisé, de préférence en association avec un ou plusieurs antibiotiques, dans le traitement de l'ulcère en cas d'infection par *Helicobacter pylori*, notamment pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* pour favoriser la cicatrisation de l'ulcère duodénal et pour la prévention de toute récurrence.

10 L'énantiomère (-) du ténatoprazole, dans le traitement des pathologies indiquées ci-dessus, et tout particulièrement dans le traitement des syndromes de Barrett et de Zollinger-Ellison et du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives, peut être administré sous les formes usuelles
15 adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse.

On peut utiliser par exemple des formulations de comprimés ou de gélules contenant l'énantiomère (-) du ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables
20 ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel. Le sel d'énantiomère (-) du ténatoprazole peut être choisi par exemple parmi les sels de
25 sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

A titre d'exemple, une formulation appropriée de comprimés contenant 20 mg d'isomère (-) du ténatoprazole associé à des supports et excipients pharmaceutiquement acceptables, est indiquée ci-dessous :

30	(-)-ténatoprazole	30,0 mg
	lactose	40,0 mg
	hydroxyde d'aluminium	17,5 mg
	hydroxypropylcellulose	8,0 mg
	talc	4,5 mg
35	dioxyde de titane	5,0 mg

stéarate de magnésium	2,0 mg
excipients usuels q.s.p.	160,0 mg

Un exemple de formulation de gélule entérique gastro-résistante (parois à base de dérivés de l'acétophtalate, polyvinylpyrrolidone, et résines acryliques) de taille 2, contenant 40 mg d'isomère (-) du ténatoprazole est indiqué ci-après :

(-)-ténatoprazole	40,0 mg
lactose	200,0 mg
stéarate de magnésium	10,0 mg

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 40 mg, d'énantiomère (-) du ténatoprazole par jour. Par exemple on peut l'administrer à raison d'une prise de 1 à 2 doses unitaires, par exemple des comprimés, contenant chacun de 10 à 80 mg, de préférence de 20 à 40 mg, de principe actif par jour pendant une période de temps qui peut être comprise entre 4 et 12 semaines, dans le cas d'un traitement d'attaque ou d'entretien. Dans le cas d'une forme pédiatrique adaptée à des enfants en bas âge, par exemple sous forme de soluté buvable, la dose unitaire peut être plus faible, par exemple 2 ou 5 mg. Dans le cas d'affections sévères, il peut être efficace d'administrer le médicament dans un premier temps par voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en outre l'avantage de permettre un traitement séquentiel efficace par simple administration d'un seul comprimé dosé à 40 ou 80 mg par semaine.

L'un des avantages de la présente invention est de permettre le traitement des pathologies indiquées plus haut avec une posologie limitée à une seule prise de médicament par jour, y compris dans le traitement de l'ulcère duodéal résultant d'une infection par *Helicobacter pylori*, contrairement aux médicaments classiques, notamment les inhibiteurs

classiques de la pompe à protons qui nécessitent deux prises quotidiennes.

Un exemple de préparation de l'énantiomère (-) du ténatoprazole est décrit ci-après afin d'illustrer la présente invention.

Exemple

Les conditions de chromatographie préparative, données à titre d'exemple, sont les suivantes :

Colonne : 265 x 110 mm ChiralPak®

10 Sélecteur Chiral de la Phase stationnaire du type Amylose tris [(S)-a-méthylbenzylcarbamate]

Débit : 570 ml/min

Détection : UV 240 nm

Température : Ambiante

15 Ces conditions sont mises en œuvre sur un appareil de chromatographie préparative liquide.

On introduit environ 2 g de mélange racémique de ténatoprazole présentant une pureté supérieure à 99,5 %. L'énantiomère (-) est identifié par la mesure de l'angle de rotation optique qui doit être lévogyre. Cette mesure peut
20 être faite directement sur la colonne, le produit étant dissous dans le solvant (acétonitrile).

REVENDICATIONS

1. Le (-)-ténatoprazole, ou (-)-5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine ou un de ses sels.

2. Procédé de préparation du (-)-ténatoprazole selon la
5 revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer une chromatographie préparative sur colonne, en particulier une chromatographie chirale ou HPLC, sur le mélange racémique.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le (-)-ténatoprazole est salifié par action de réactifs
10 minéraux basiques comportant des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend le (-)-ténatoprazole, ou (-)-5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo-
15 [4,5-b]pyridine ou un de ses sels, et un ou plusieurs excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le (-)-ténatoprazole est sous forme de sel de métal alcalin ou alcalino-terreux.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que le (-)-ténatoprazole est sous de sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de dose
25 unitaire contenant 10 à 80 mg de principe actif.

8. L'utilisation du (-)-ténatoprazole pour le traitement des pathologies digestives.

9. L'utilisation du (-)-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies
30 digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

10. L'utilisation du (-)-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des syndromes de

Barrett, des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, et des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons.

11. L'utilisation du (-)-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives, du reflux gastro-oesophagien, et des hémorragies digestives, chez des patients polymédicamentés.

12. L'utilisation du (-)-ténatoprazole en association avec un ou plusieurs antibiotiques pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'ulcère duodéal résultant d'une infection par *Helicobacter pylori*.

13. L'utilisation du (-)-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament présentant des propriétés pharmacocinétiques améliorées.

15

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 627207
FR 0215949

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 01 28558 A (ASTRAZENECA AB) 26 avril 2001 (2001-04-26) * revendications 1-3,16 * -----	1,4-6,8	C07D471/04 A61K31/443 A61P1/00
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
1 septembre 2003		Alfaro Faus, I	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0215949 FA 627207**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date d'01-09-2003
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0128558 A	26-04-2001	AU 1182301 A	30-04-2001
		BG 106602 A	29-12-2002
		BR 0014895 A	18-06-2002
		CA 2425199 A1	26-04-2001
		CN 1382048 T	27-11-2002
		EE 200200204 A	15-04-2003
		EP 1274427 A1	15-01-2003
		HU 0203121 A2	28-01-2003
		JP 2003512327 T	02-04-2003
		NO 20021860 A	21-05-2002
		WO 0128558 A1	26-04-2001
		SK 5392002 A3	08-10-2002
		TR 200201103 T2	21-08-2002

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

EPO FORM P0485

THIS PAGE BLANK (USPTO)